

РЕКОМЕНДАЦИЯ КОЛЛЕГИИ ЕВРАЗИЙСКОЙ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ КОМИССИИ  
12 марта 2019 г. № 8  
г. Москва

**О Руководстве по подбору дозы лекарственных препаратов**

Коллегия Евразийской экономической комиссии в соответствии со статьей 30 Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года, пунктом 3 статьи 3 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года,

в целях гармонизации законодательства государств – членов Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств для устранения различий в требованиях к выбору режимов дозирования новых лекарственных препаратов или изменения показаний для известных лекарственных препаратов

рекомендует государствам – членам Евразийского экономического союза по истечении 6 месяцев с даты опубликования настоящей Рекомендации на официальном сайте Евразийского экономического союза при планировании и проведении исследований (испытаний) II фазы клинических исследований (испытаний) (выбор режимов дозирования новых лекарственных препаратов или изменения показаний для известных лекарственных препаратов) в целях их регистрации согласно Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78, и приведении регистрационных досье лекарственных препаратов в соответствие с указанными Правилами применять Руководство по подбору дозы лекарственных препаратов согласно приложению.

**Председатель Коллегии  
Евразийской экономической комиссии**

**Т.Саркисян**

Приложение  
к Рекомендации Коллегии  
Евразийской экономической комиссии  
от 12 марта 2019 г. № 8

**РУКОВОДСТВО  
по подбору дозы лекарственных препаратов**

**I. Общие положения**

1. Целями настоящего Руководства являются:

описание принципов и подходов к планированию исследований для выбора эффективных режимов дозирования новых лекарственных препаратов для человека или изменения показаний для известных лекарственных препаратов, наилучших способов их коррекции для отдельного пациента и определения дозы, превышение которой не приведет к дополнительной пользе или приведет к неприемлемым нежелательным реакциям;

устранение различий в требованиях, предъявляемых при регистрации лекарственных средств, в том числе к формированию регистрационного досье на новый лекарственный препарат и его оценке с точки зрения доказательства безопасности, качества, терапевтической эффективности и соотношения «польза – риск» для выбранного режима дозирования лекарственного препарата.



## **II. Использование сведений о зависимости «доза – эффект» или «концентрация – эффект» для обоснования режима дозирования при регистрации лекарственных препаратов**

### **1. Назначение сведений о зависимости «доза – эффект»**

2. Для безопасного и эффективного применения лекарственного препарата у отдельных пациентов необходимо знать зависимость между дозой, концентрацией лекарственного препарата в крови и клиническим эффектом (эффективностью и нежелательными реакциями). Эти сведения способствуют определению соответствующей начальной дозы, наилучшему способу ее коррекции у отдельного пациента и определению дозы, превышение которой не приведет к дополнительной пользе или приведет к неприемлемым нежелательным реакциям. Данные о зависимости «доза – концентрация», «концентрация – эффект» и (или) «доза – эффект» используются для составления рекомендаций по дозированию и применению в информации о лекарственном препарате. Сведения о зависимости «доза – эффект» могут использоваться при глобальной разработке лекарственного препарата, позволяя уполномоченным органам (экспертным организациям) государств – членов Евразийского экономического союза (далее – уполномоченные органы (экспертные организации)) принимать решение о регистрации того или иного лекарственного препарата на основании общей базы данных о зависимости «доза – эффект» для их действующего вещества.

3. При регистрации лекарственных препаратов без обоснования их режима дозирования существует риск разрешения применения лекарственных препаратов с избыточным режимом дозирования (то есть такой лекарственный препарат используется в чрезмерных дозах, находящихся за пределами крутой части кривой «доза – эффект» по желаемому эффекту), приводящим к развитию нежелательных реакций (например, гипокалиемии и иных метаболических нарушений, обусловленных применением тиазидоподобных диуретиков при артериальной гипертензии). В целях сокращения случаев регистрации лекарственных препаратов с указанием чрезмерного режима дозирования при их изучении следует определять наименьшую дозу, оказывающую явный положительный эффект, или максимальную дозу, превышение которой не приводит к дополнительному приросту желательного фармакологического (терапевтического) положительного эффекта (далее – желательный эффект). Ранее принятые концепции «минимальной эффективной дозы» и «максимальной полезной дозы» не применимы, поскольку не полностью учитывают индивидуальные особенности пациентов и не позволяют сопоставить желательные эффекты и нежелательные реакции, возникающие при различных дозах. Поскольку при любой дозе желательные эффекты лекарственного препарата и его нежелательные реакции возникают в разном соотношении, не всегда удается выявить оптимальную для всех пациентов дозу, в которой такое соотношение будет оптимальным.

### **2. Использование сведений о зависимости «доза – эффект» при выборе доз**

4. Наиболее ценным при выборе стартовой дозы является знание формы и расположения популяционной средней кривой (групповой средней кривой) зависимости «доза – эффект» для желательных эффектов и нежелательных реакций. При выборе дозы необходимо руководствоваться сведениями, приведенными в подразделе 1 настоящего раздела, и выполнить оценку относительной значимости желательных эффектов и нежелательных реакций. Например, если диапазоны доз желательных эффектов и нежелательных реакций лекарственного препарата достаточно отстоят друг от друга или быстро прогрессирующее заболевание требует немедленного начала эффективной терапии, целесообразно назначать относительно высокие начальные дозы (расположенные на плато кривой зависимости «доза – эффект», построенной при оценке эффективности, или близко к нему). Вместе с тем, если диапазоны доз желательных эффектов и нежелательных реакций

лекарственного препарата различаются несущественно, применение высокой начальной дозы не рекомендуется. В таких случаях наилучшим вариантом является применение наиболее низкой дозы, вызывающей клинически значимый эффект у части пациентов, с последующим постепенным повышением дозы до хорошо переносимой. На выбор начальной дозы также может оказывать влияние потенциальная межиндивидуальная вариабельность фармакодинамических эффектов при определенной концентрации лекарственного препарата в крови или ожидаемые межиндивидуальные фармакокинетические различия, которые могут быть обусловлены нелинейной кинетикой, метаболическим полиморфизмом или высокой вероятностью возникновения фармакокинетических лекарственных взаимодействий. В таких случаях назначение более низкой начальной дозы позволяет защитить пациентов, у которых концентрация лекарственного препарата в крови достигает высоких значений. Имеется риск, что различия в понимании соотношения «польза – риск» для лекарственного препарата (между различными врачами, проводящими исследования этого лекарственного препарата, или уполномоченными органами (экспертными организациями), проводящими экспертизу и регистрацию такого препарата) могут привести к одобрению указания в информации о лекарственном препарате разных начальных доз, способов подбора этих начальных доз и максимальных рекомендуемых доз. Достоверные данные о зависимости «доза – эффект» позволяют избежать такого риска и принять одинаковые решения о выборе режима дозирования лекарственного препарата.

5. При коррекции дозы у отдельного пациента по результатам полученного ответа на начальную дозу основное значение имеют формы индивидуальных кривых зависимости «доза – эффект», которые, как правило, не тождественны популяционной средней кривой (групповой средней кривой) зависимости «доза – эффект». В связи с этим дизайны исследований, в которых устанавливаются кривые зависимости «доза – эффект» для каждого пациента, могут служить источником ценных данных при подборе дозы, однако опыт использования таких дизайнов и анализа результатов таких исследований ограничен.

6. При использовании сведений о зависимости «доза – эффект» необходимо выявить (насколько это возможно) факторы, влекущие за собой различия в фармакокинетике лекарственных препаратов между различными субъектами, включая демографические факторы (например, возраст, пол, раса), сопутствующие заболевания (например, почечная или печеночная недостаточность), диета, сопутствующая терапия или индивидуальные особенности (например, масса тела, телосложение, применение иных лекарственных препаратов, метаболические различия).

### **3. Использование сведений о зависимости «концентрация – эффект»**

7. Если безопасное и эффективное применение лекарственного препарата возможно только при наблюдении за его концентрацией в крови, то значимость сведений о зависимости «концентрация – эффект» очевидна. В остальных случаях определение зависимости «концентрация – эффект», как правило, не требуется, однако такие данные необходимы для оценки приведенных в модуле 5 регистрационного досье лекарственного препарата сведений:

а) о фармакокинетических различиях, в том числе обусловленных сопутствующими заболеваниями (например, почечной недостаточностью);

б) о лекарственных взаимодействиях;

в) о влиянии измененной фармакокинетики, связанной с новой лекарственной формой (например, лекарственные препараты с пролонгированным высвобождением) или новыми режимами дозирования, без представления дополнительных клинических данных, если это согласовано уполномоченным органом (экспертной организацией).

8. Проспективные рандомизированные исследования зависимости «концентрация – эффект» имеют особое значение при определении терапевтического «окна», требующего мониторинга концентрации, а также при высокой фармакокинетической вариабельности

между пациентами. В этом случае определение зависимости «концентрация – эффект» возможно в рамках проспективного исследования на меньшем числе субъектов, чем требуется при определении зависимости «доза – эффект» в стандартном исследовании.

9. Следует отметить, что сбор сведений о зависимости «доза – эффект» не влечет за собой необходимости мониторинга терапевтической концентрации лекарственного препарата в крови для его правильного применения. Зависимость «концентрация – эффект» поддается преобразованию в зависимость «доза – эффект». Если установлена зависимость между концентрацией и наблюдаемыми явлениями (например, желательным эффектом или нежелательной реакцией), то подбор дозы можно проводить путем измерения ответа пациентов без необходимости дальнейшего мониторинга концентрации лекарственного препарата в крови таких пациентов. Сведения о кривой зависимости «концентрация – эффект» также позволяют подобрать дозы лекарственного препарата, вызывающие положительный фармакологический (терапевтический) эффект (основываясь исключительно на диапазоне концентраций, которые будут достигнуты при применении этих доз лекарственного препарата).

#### **4. Проблемы дизайна исследований по подбору дозы методом титрования**

10. Дизайн исследования, используемый для подтверждения эффективности лекарственного препарата, основан на подборе дозы, позволяющей достичь определенной конечной точки эффективности (безопасности) применения. Такие дизайны с целью подбора дозы в отсутствие подробного анализа неинформативны для установления зависимости «доза – эффект».

11. Во многих исследованиях проявляется тенденция к самопроизвольному улучшению с течением времени, которая не всегда распознается вследствие повышенного ответа на высокие дозы или кумуляции лекарственного препарата. Все это позволяет выбирать в качестве рекомендуемых наивысшие дозы, которые были использованы в исследовании и при этом хорошо переносились.

12. При необходимости быстрого достижения эффекта, а также в случае, если фармацевтическим производителем представлено специальное обоснование, подход, основанный на подборе наивысшей переносимой дозы, является допустимым и требует минимального количества пациентов. Например, изучение зидовудина для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов было выполнено в исследованиях с назначением его в высоких дозах. В дальнейшем было показано, что более низкие дозы зидовудина равно эффективны высоким дозам и лучше переносятся. При этом данные о зависимости «доза – эффект» для зидовудина отсутствовали. Ввиду того, что на тот момент отсутствовали лекарственные препараты для лечения ВИЧ-инфекции, регистрация зидовудина была проведена при отсутствии сведений о зависимости «доза – эффект» (при условии необходимости последующего сбора дополнительных пострегистрационных сведений). Однако при отсутствии необходимости незамедлительного одобрения нового метода лечения проведение таких исследований обязательно.

#### **5. Взаимодействие между зависимостью «доза – эффект» и временем**

13. Выбор индивидуальной дозы лекарственного препарата на прием взаимосвязан с интервалом дозирования (частотой применения) этого лекарственного препарата. Если интервал дозирования лекарственного препарата превышает период его полувыведения, то величину такого интервала дозирования необходимо подбирать исходя из фармакодинамических показателей лекарственного препарата. Например, допускается сравнивать режим дозирования с длительными интервалами дозирования и режим дозирования с более короткими интервалами дозирования, контролируя сохранение желательного эффекта на протяжении всего интервала дозирования и возникновение нежелательных реакций, которые могут возникнуть при максимальных концентрациях

лекарственного препарата в крови. Внутри одного интервала дозирования зависимость «доза – эффект» при максимальной концентрации и по мере снижения концентрации может отличаться и зависеть от выбранного интервала дозирования.

14. При планировании исследований кривой зависимости «доза – эффект» необходимо учитывать время развития эффекта после приема каждой дозы. Продолжительность исследования определенной дозы должна быть достаточной, чтобы полностью проявились эффекты лекарственного препарата, независимо от того, обусловлены ли отсроченные эффекты фармакокинетическими или фармакодинамическими факторами. На зависимость «доза – эффект» может оказывать влияние время применения лекарственного препарата (утром или вечером). Зависимость «доза – эффект» на ранних этапах лечения может не совпадать с зависимостью «доза – эффект» в ходе последующей поддерживающей терапии. Эффект также может зависеть от кумулятивной дозы (а не от суточной дозы), продолжительности экспозиции (например, тахифилаксия, привыкание, гистерезис) или времени приема лекарственного препарата по отношению к времени приема пищи.

### **III. Получение сведений о зависимости «доза – эффект»**

#### **1. Определение зависимости «доза – эффект» в рамках программы разработки лекарственного препарата**

15. Оценка зависимости «доза – эффект» является неотъемлемой частью программы разработки лекарственного препарата. Изучение эффективности (безопасности) в исследованиях, направленных на оценку указанной зависимости, обязательно. Если получение сведений о зависимости «доза – эффект» включено в программу разработки, то необходимо предусмотреть, чтобы оно проводилось без дополнительной потери времени на разработку лекарственного препарата и с минимальными затратами материальных и временных ресурсов по сравнению с программой разработки, в которую получение таких сведений не включено.

#### **2. Определение зависимости «доза – эффект» путем изучения лекарственного препарата при угрожающих жизни заболеваниях**

16. При определении зависимости «доза – эффект» следует учитывать диагностические и терапевтические подходы, которые влияют на стандартно проводимые виды исследований в каждой из клинических областей.

17. При изучении таких состояний, как угрожающие жизни инфекции или потенциально излечимые опухоли, при наличии эффективного лечения плацебо-контролируемые исследования с параллельным дизайном изучения кривой зависимости «доза – эффект» и исследования с плацебо-контролируемым подбором дозы (высокоэффективные дизайны, используемые при изучении стенокардии, депрессии, артериальной гипертензии и т.д.) неприемлемы. Если при изучении указанных состояний допускается значительная токсичность, для быстрого достижения наибольшего желательного эффекта назначаются относительно высокие дозы. Такой подход может привести к выбору в качестве рекомендуемых таких доз лекарственного препарата, которые лишат часть пациентов потенциальных желательных эффектов вследствие возникновения токсичности, требующей отмены терапии. Однако назначение низких, возможно, субэффективных доз или подбор дозы до достижения желательного эффекта может быть неприемлемым, поскольку в таких случаях может возникнуть первичная неэффективность лечения и возможность излечения будет безвозвратно потеряна.

18. Во всех случаях угрожающих жизни заболеваний разработчикам лекарственных препаратов необходимо соотносить преимущества и недостатки различных режимов дозирования и принимать решения о наилучшем способе выбора дозы, интервала

дозирования и схемы повышения дозы. Даже при наличии у пациента угрожающих жизни заболеваний высшая переносимая доза лекарственного препарата или доза, оказывающая наибольшее влияние на суррогатный маркер заболевания, не всегда будет оптимальной.

19. При изучении единственной дозы данные о концентрации лекарственного препарата в крови, подверженные значительной индивидуальной вариабельности практически во всех случаях вследствие фармакокинетических различий, ретроспективно могут в некоторой степени характеризовать кривую зависимости «концентрация – эффект».

20. Изучение единственной дозы типично для крупных интервенционных исследований (например, исследований у пациентов, перенесших инфаркт миокарда), поскольку они требуют большого размера выборки. При планировании интервенционного исследования необходимо оценить потенциальные преимущества исследования нескольких доз. При представлении разработчиком лекарственного препарата соответствующего обоснования в целях упрощения исследования допускается снизить объем собираемых по каждому пациенту сведений, позволяя без значительного увеличения издержек исследовать большую популяцию пациентов, которым назначались различные дозы.

### **3. Определение зависимости «доза – эффект» регуляторным путем на основе неполных данных**

21. Следует принимать во внимание, что даже тщательное планирование исследований режима дозирования лекарственных препаратов не всегда может быть реализовано на практике. Возможны ситуации, когда в хорошо спланированном исследовании при оценке результатов выясняется, что использовались дозы лекарственного препарата, которые были слишком высокими, или настолько незначительно различающимися между собой, что они оказались эквивалентными (но при этом все-таки превосходили плацебо). В таком случае сохраняется вероятность, что минимальная исследованная доза все еще превосходит дозу, необходимую для проявления лекарственным препаратом своего максимального эффекта. Тем не менее приемлемое соотношение между обнаруженными желательными эффектами и нежелательными реакциями для одной из изученных доз может сделать регистрацию приемлемой.

22. Решение об отказе в регистрации лекарственного препарата при отсутствии исследований по подбору надлежащего диапазона доз не может быть принято, если лекарственный препарат имеет особую значимость для лечения заболевания. При наличии исследований, в которых частично определен надлежащий диапазон доз, осуществляется регистрация лекарственного препарата, а дальнейший подбор доз может быть проведен в пострегистрационный период.

23. Аналогичным образом поступают в отношении планирования в программах разработки лекарственного препарата изучения зависимости «доза – эффект». Регистрация лекарственного препарата на основании исследований единственной вводимой дозы или определенного диапазона доз (но без получения надлежащих сведений о зависимости «доза – эффект») осуществляется, если польза от применения такого нового лекарственного препарата для лечения или профилактики серьезного заболевания очевидна.

### **4. Определение кривой зависимости «доза – эффект» на основе анализа всей базы данных по изучению эффектов лекарственного препарата**

24. В исследованиях, направленных на сбор сведений о кривой зависимости «доза – эффект», необходимо тщательно изучить всю базу данных на предмет таких сведений. При этом необходимо учитывать ограничения, накладываемые определенными дизайнами исследований. Например, во многих исследованиях доза титруется на повышение в целях достижения безопасности применения лекарственного препарата. Поскольку большинство нежелательных реакций на лекарственный препарат возникает рано и может купироваться по мере продолжения лечения, может быть сделан ошибочный вывод о том, что

повышенная частота нежелательных реакций возникает при меньших дозах. Аналогично в исследованиях, в которых подбор дозы осуществляется до желаемого ответа у пациентов, те пациенты, которые нечувствительны к лекарственному препарату, скорее всего будут получать более высокие дозы, что может привести к формированию явной, но ошибочной кривой зависимости «доза – эффект», которая имеет перевернутый U-образный вид.

Несмотря на указанные риски формирования неправильного вывода, необходимо проанализировать все имеющиеся клинические данные на предмет дозозависимых влияний ковариаты, используя метод многомерного анализа или иной подходящий метод, даже если по результатам анализов выдвигаются преимущественно гипотезы, а не однозначные выводы. Например, влияние обратной зависимости массы тела или клиренса креатинина может отражать закономерность, обусловленную зависимостью «доза – эффект». Если в ходе исследований осуществлялся фармакокинетический скрининг (получение небольшого количества измерений равновесной концентрации лекарственного препарата в крови у большинства пациентов, участвующих в исследованиях II и III фаз разработки лекарственного препарата), или использовались другие подходы для определения концентрации лекарственного препарата в крови, можно выявить зависимость желательных эффектов и нежелательных реакций от концентрации лекарственного препарата в крови. Такая зависимость может служить убедительным подтверждением зависимости ответа от концентрации лекарственного препарата или потребовать проведения дальнейшего изучения.

#### **IV. Дизайны исследований для оценки зависимости «доза – эффект»**

##### **1. Общие положения**

25. Выбор дизайна и субъектов исследования в исследованиях зависимости «доза – эффект» определяется фазой разработки лекарственного препарата, изучаемыми показаниями к применению и тяжестью заболевания в целевой группе пациентов. Например, отсутствие необходимой терапии при угрожающих жизни или серьезных патологических состояниях с необратимым исходом, может из этических соображений препятствовать проведению исследований в дозах, ниже максимально переносимых. Однородная популяция, как правило, позволяет достичь целей исследований, если каждую дозу получает небольшая группа пациентов. Однако большие по численности и разнообразные популяции позволяют выявить потенциально важные ковариатные эффекты.

26. Ценные данные о зависимости «доза – эффект» удается, как правило, получить в исследованиях, специально направленных на сравнение нескольких доз. В некоторых случаях информативно сравнение результатов 2 и более контролируемых исследований, в которых изучались разные единственные дозы (например, если сравниваемые группы были сходными), однако в этом случае различия между данными, полученными в ходе таких исследований, не всегда позволяют использовать указанный подход.

27. В некоторых случаях удается получить ретроспективные данные о зависимости «концентрация – эффект» по результатам данных о концентрациях, полученных из исследований, в которых изучалась единственная доза. Несмотря на то, что результаты этих анализов потенциально искажаются тяжестью заболевания пациентов или другими факторами, сведения могут оказаться полезными и использоваться в будущих исследованиях. Проведение исследований зависимости «доза – эффект» на ранних этапах клинической разработки лекарственного препарата способно уменьшить число неудачных исследований III фазы разработки, ускоряя таким образом процесс разработки лекарственного препарата и экономя ресурсы.

28. Использование фармакокинетических данных позволяет подобрать дозы, которые обеспечивают необходимый диапазон значений зависимости «доза – эффект» и снижают или устраняют вероятность наложения разных получаемых концентраций в исследованиях

зависимости «доза – эффект» после приема разных доз. Для лекарственных препаратов с высокой фармакокинетической вариабельностью рекомендуется использовать больший диапазон доз. Альтернативным подходом является индивидуализация групп, получающих различные дозы лекарственного препарата, путем коррекции получаемых данных по фармакокинетическим ковариатам (например, коррекция по массе тела субъектов исследования, безжировой массе тела субъектов исследования или функции почек субъектов исследования) или проведение исследования с контролем концентраций лекарственного препарата в крови при приеме его различных доз.

29. С практической точки зрения надежные данные о зависимости «доза – эффект» проще получить, если эффект измеряется непрерывной или категориальной переменной, относительно быстро определяется после начала терапии и быстро исчезает после ее отмены (например, артериальное давление, анальгезия, бронходилатация). В этом случае можно воспользоваться разными дизайнами исследований, а ценные сведения можно получить по результатам относительно небольших, простых исследований.

30. Плацебо-контролируемые дизайны с индивидуальным подбором дозы характерны для многих исследований лекарственных препаратов на раннем этапе разработки. Надлежащим образом проведенные и проанализированные исследования (количественный анализ, моделирующий и оценивающий популяционную и индивидуальную зависимость «доза – эффект») могут быть основанием для проведения более определенных параллельных исследований зависимости «доза – эффект» с фиксированной дозой или позволяют сделать вывод о зависимости «доза – эффект» сами по себе без дополнительных исследований.

31. Напротив, если конечная точка исследования или нежелательная реакция является отсроченной, устойчивой или необратимой (например, профилактика инсульта или инфаркта миокарда, профилактика бронхиальной астмы, лечение артрита с поздним началом терапевтического эффекта, выживаемость при раке, лечение депрессии), подбор и одновременная оценка эффекта, как правило, невозможны, в связи с чем обычно требуется проведение параллельного исследования зависимости «доза – эффект».

32. Исследование зависимости «доза – эффект» в параллельных группах также позволяет не упустить эффективную дозу из-за перевернутой U-образной (в форме зонтика или колокола) кривой зависимости «доза – эффект», когда более высокие дозы менее эффективны, чем более низкие. Например, такой эффект возможен при изучении смешанных агонистов-антагонистов.

33. В целях обеспечения сопоставимости сравниваемых групп и минимизации потенциальных систематических ошибок со стороны пациента, исследователя и аналитика исследования, направленные на оценку зависимости «доза – эффект» или «концентрация – эффект», подлежат надлежащему контролю с рандомизацией и ослеплением (за исключением случаев, когда ослепление не требуется или невозможно). В сравниваемые группы необходимо включить достаточное число субъектов.

34. Для выявления клинически значимых различий необходимо изучить широкий диапазон доз, который предлагается для последующего применения в клинической практике и является безопасным для пациента. Это особенно важно, если фармакологические или приемлемые суррогатные конечные точки, которые служили бы основой выбора начальных доз, отсутствуют.

## **2. Отдельные дизайны клинических исследований**

35. Для оценки зависимости «доза – эффект» существует ряд дизайнов клинических исследований. Описываемые в настоящем подразделе дизайны клинических исследований допускается использовать для определения зависимости «концентрация – эффект». Они доказали свою пригодность для получения достоверных сведений о зависимости «доза – эффект», несмотря на то, что приведенный в настоящем подразделе перечень подходов не является исчерпывающим. Отдельные из описываемых в настоящем подразделе дизайнов



методологически проработаны лучше, чем другие, однако все они могут приниматься во внимание при планировании исследований. Все эти дизайны можно использовать в исследовании с устоявшимися клиническими конечными точками или суррогатными конечными точками.

### **Параллельный дизайн исследования зависимости «доза – эффект»**

36. Рандомизация на несколько групп, применяющих фиксированные дозы (рандомизированное параллельное исследование зависимости «доза – эффект»), является простым и широко применяемым методом. В рамках данного дизайна фиксированная доза – это окончательная или поддерживающая доза. Фиксированную дозу допускается назначать пациентам немедленно или путем постепенного подбора (по схеме принудительного подбора доз), если такой подход представляется более безопасным. В обоих случаях окончательную дозу необходимо применять в течение достаточного срока, чтобы появилась возможность установить зависимость «доза – эффект».

37. В исследовании зависимости «доза – эффект» следует предусмотреть включение группы, принимающей плацебо (далее – группа плацебо), однако при положительной корреляции для зависимости «доза – эффект» (положительной величине наклона крутой части кривой зависимости «доза – эффект») эффект лекарственного препарата является установленным (доказанным) даже в отсутствие группы плацебо. Для измерения абсолютной величины эффекта лекарственного препарата, как правило, требуется группа плацебо или группа иного контроля с очень низким влиянием на исследуемую конечную точку. Поскольку обнаруженное различие между исследуемыми группами и группой плацебо однозначно свидетельствует об эффективности, включение группы плацебо может позволить выполнить анализ исследования, в котором все применяемые дозы были слишком высокими и не позволили выявить наклон кривой зависимости «доза – эффект» (при условии, что все такие высокие дозы показали свое превосходство над плацебо).

38. Если при изучении имеющихся данных обо всех дозах выявляется статистически значимая тенденция (восходящий наклон кривой зависимости «доза – эффект»), то допускается не добиваться способности запланированного дизайна исследования выявлять статистически значимое различие в парных сравнениях между дозами. Необходимо подтвердить, что наименьшая исследованная доза (дозы), рекомендованная к применению, обладает статистически и клинически значимым эффектом.

39. Параллельный дизайн исследования «доза – эффект» позволяет получить кривую зависимости «доза – эффект», которая является популяционной средней кривой (групповой средней кривой) индивидуальных зависимостей «доза – эффект» и не характеризует вид распределения или форму индивидуальных кривых зависимости «доза – эффект».

40. В конце параллельного исследования зависимости «доза – эффект» нередко обнаруживается, что все дозы были или слишком высокими (находились на плато кривой зависимости «доза – эффект»), или недостаточными. Поэтому при утверждении программы исследований следует запланировать промежуточный анализ (или использовать один из видов многоэтапных дизайнов), который способен выявить такую проблему и позволит подобрать необходимый диапазон доз.

41. В данном виде исследований, как и в случае стандартных плацебо-контролируемых исследований, целесообразно включить 1 или несколько доз активного контроля. Включение как групп плацебо, так и групп активного контроля позволяет оценить аналитическую чувствительность, распознать неэффективный лекарственный препарат и неэффективное (безрезультатное) исследование.

42. Сравнение кривых зависимости «доза – эффект» исследуемого лекарственного препарата и группы активного контроля в рамках сравнительного исследования эффективности (безопасности) превосходит по надежности и информативности сравнение единичных доз 2 лекарственных препаратов.

43. Факторное исследование является особым видом параллельного исследования зависимости «доза – эффект», проведение которого целесообразно для оценки комбинированной терапии. Оно особенно полезно, если оба компонента лекарственного препарата предназначены для получения одинакового воздействия (клинического эффекта) (например, комбинация диуретика и другого антигипертензивного средства в лекарственном препарате, предназначенном для снижения артериального давления) или если одно действующее вещество лекарственного препарата направлено на ослабление нежелательных реакций другого действующего вещества этого лекарственного препарата. Указанные исследования могут подтвердить эффективность комбинации и отдельных компонентов такой комбинации (вклад каждого компонента), а также позволят получить сведения об эффективности (безопасности) применения каждого из компонентов лекарственного препарата по отдельности и в комбинации.

44. При проведении факторного исследования используют параллельный дизайн с фиксированными дозами, в котором изучается диапазон доз отдельных лекарственных препаратов и некоторые (или все возможные) их комбинации.

45. Для различения отдельных вариантов (наблюдений) в парных сравнениях большой размер выборки не требуется, поскольку все данные допускается использовать для получения сведений. В связи с этим допустимо ограничиться умеренным размером выборки.

46. Дозы и комбинации, которые одобряются уполномоченными органами (экспертными организациями) в рамках регистрации лекарственного препарата, не ограничиваются исключительно изученными дозами и комбинациями и могут при представлении соответствующего обоснования включать все дозы и комбинации, являющиеся промежуточными по отношению к изученным дозам и комбинациям. Однако при выборе доз не следует полагаться исключительно на анализ поверхности отклика для зависимости «доза – эффект». Если используемые в исследовании дозы ниже установленных эффективных доз отдельного лекарственного препарата, то при использовании доз из нижней границы диапазона дозирования, как правило, необходимо подтвердить, что такие дозы будут превосходить по эффекту плацебо в парных сравнениях. Один из способов, позволяющих подтвердить это в рамках факторного исследования, состоит в незначительном увеличении численности группы с комбинацией низких доз и группы плацебо по сравнению с другими группами. Также можно провести отдельное исследование комбинации низших доз. При изучении в клинических исследованиях доз лекарственного препарата, которые находятся у верхней границы рекомендуемого диапазона доз, следует дополнительно изучить, какую часть общего эффекта лекарственного препарата обеспечивает каждый из его компонентов.

### **Перекрестный дизайн исследования зависимости «доза – эффект»**

47. Рандомизированное множественное перекрестное исследование разных доз будет успешным, если эффект лекарственного препарата проявляется быстро, а пациенты возвращаются в исходное состояние сразу после прекращения терапии, при этом эффекты не являются необратимыми (выздоровление, летальный исход), а заболевание имеет достаточно стабильное течение. Такой дизайн имеет недостатки всех перекрестных исследований: если в исследуемых группах много выбываний, могут возникнуть аналитические сложности, а также часто возникают проблемы эффекта переноса (более длительные периоды лечения могут минимизировать указанную проблему), сопоставимости исходных показателей по окончании первого периода и взаимодействию «период – лекарственный препарат». Продолжительность исследования можно сократить, используя подходы, согласно которым не все пациенты получают каждую исследуемую дозу (например, дизайны с сбалансированными неполными блоками).

48. Преимуществом перекрестного дизайна исследования зависимости «доза – эффект» является то, что каждый субъект получает несколько разных доз, что позволяет

оценить распределение индивидуальных кривых зависимости «доза – эффект», а также популяционную среднюю кривую (групповую среднюю кривую) зависимости «доза – эффект», для чего требуется меньшее число пациентов, по сравнению с параллельным дизайном. К тому же в противоположность дизайнам по подбору доз доза и время не искажаются, а эффекты переноса лучше подвергаются контролю.

### **Принудительный подбор доз**

49. В исследовании с принудительным подбором доз всем пациентам последовательно назначают возрастающие дозы. Исследование с принудительным подбором доз по своей методике и ограничениям похоже на рандомизированное множественное перекрестное исследование зависимости «доза – эффект», за исключением того, что дозы назначаются упорядоченно, а не случайно.

50. Если большинство пациентов успевают получить все дозы и исследование включает в себя группу плацебо, то исследование с принудительным подбором доз позволяет провести ряд сравнений всей рандомизированной группы, получавшей несколько доз, с группой плацебо (аналогично параллельному исследованию с фиксированными дозами). Основным недостатком такого дизайна является неспособность различить эффект повышения дозы от эффекта увеличения продолжительности терапии или кумулятивного эффекта лекарственного препарата. Такой дизайн будет неудовлетворительным, если эффект является отсроченным во времени при условии, что каждая доза не исследуется длительно. Даже если эффект наступает быстро (согласно ретроспективным данным), такой дизайн дает мало сведений о нежелательных реакциях, многие из которых зависят от времени.

51. Тенденция к самопроизвольному улучшению состояния пациента без влияния лекарственного препарата, проявляющаяся достаточно часто, распознается с помощью группы плацебо. Однако эта проблема в целом характерна для данного дизайна исследований, поскольку с течением времени более высокие дозы вызывают нарастание эффекта все в меньшей и меньшей степени. Использование такого дизайна способно в первом приближении дать надежные сведения как по популяционной средней зависимости «доза – эффект», так и по распределению индивидуальных зависимостей «доза – эффект» при условии, что кумуляция (зависимая от времени) эффекта лекарственного препарата минимальна, а число выбываний невелико.

52. По сравнению с параллельным исследованием зависимости «доза – эффект» такой дизайн требует меньшего числа пациентов и при увеличении его продолжительности может использоваться для изучения широкого диапазона доз, что позволяет рекомендовать его выбор при планировании первого исследования. При использовании параллельной группы плацебо такой дизайн способен четко подтвердить наличие эффективности и быть приемлемым при выборе доз для параллельного исследования зависимости «доза – эффект».

### **Выборочный подбор доз (плацебо-контролируемый подбор доз до конечной точки)**

53. При дизайне с выборочным подбором доз такой подбор доз осуществляется до тех пор, пока не будут достигнуты хорошо описанные благоприятные или неблагоприятные эффекты, определенные правилами дозирования, указанными в протоколе. Этот подход наиболее применим, если эффект проявляется достаточно быстро и не является необратимым явлением (например, инсульт или летальный исход).

54. Первичный анализ таких исследований (например, сравнение эффектов в подгруппах пациентов, подбор доз в которых осуществлялся до различных величин) нередко дает ошибочную перевернутую U-образную кривую зависимости «доза – эффект», поскольку подбор до высоких доз продолжается только у лиц, у которых эффект лекарственного препарата проявляется слабо. Однако более сложные статистические

аналитические подходы, учитывающие эту проблему с помощью моделирования, а также оценки популяционной и индивидуальных зависимостей «доза – эффект», позволяют получить надежные данные о зависимости «доза – эффект».

55. В настоящее время получено недостаточно убедительных данных об изучении зависимости «доза – эффект» указанным способом. Для учета спонтанных изменений, рабочих гипотез при планировании эксперимента и т.д. в указанный дизайн необходимо включать группу плацебо. Подобно другим дизайнам, в которых один и тот же пациент получает разные дозы лекарственного препарата, по сравнению с параллельным исследованием с фиксированными дозами, этот дизайн также требует меньшего числа пациентов при той же статистической мощности исследования и позволяет получить данные как о популяционной средней, так и об индивидуальных зависимостях «доза – эффект».

56. При таком дизайне высока вероятность возникновения искажения эффектов при приеме различных доз и с течением времени, поэтому с его помощью особенно сложно определить вид зависимости «доза – эффект» для нежелательных реакций. Подобно дизайну с принудительным подбором доз его используют для изучения широкого диапазона доз, а при включении группы плацебо он позволяет четко подтвердить наличие эффективности. Выборочный подбор доз представляет ценность в качестве раннего исследования для выявления доз, которые будут впоследствии изучаться в параллельном дизайне исследования зависимости «доза – эффект».

#### **V. Общие методические указания по дизайнам исследования**

57. Данные о зависимости «доза – эффект» следует представлять для всех новых химических соединений в составе лекарственных препаратов, выпускаемых на рынок. Эти данные необходимо получать по результатам продуманных, научно обоснованных исследований, при этом надежные данные можно получить с помощью различных дизайнов. В исследованиях необходимо предусмотреть соответствующий контроль, использовать приемлемые подходы минимизации систематических ошибок. Помимо проведения прицельных исследований «доза – эффект», необходимо изучить всю имеющуюся базу данных на предмет данных о зависимости «доза – эффект».

58. Спонсор исследований обязан использовать полученные по результатам соответствующих исследований и анализа всей имеющейся базы данных сведения в следующих целях:

а) установление обоснованной стартовой дозы. В идеальном случае стартовая доза должна быть скорректирована по физическим параметрам пациента, полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям, одновременно принимаемым лекарственным препаратам, или должно быть установлено отсутствие необходимости такой коррекции. Стартовая доза должна быть обоснована с учетом знаний о фармакокинетической и фармакодинамической вариабельности. В зависимости от обстоятельств (заболевания, токсичности лекарства) стартовая доза может находиться в диапазоне от низкой дозы, вызывающей некоторый положительный эффект до дозы, вызывающей полный (почти полный) положительный эффект;

б) установление приемлемых мер по подбору дозы (под контролем эффекта) и интервала ее применения в зависимости от свойств организма пациента. Такие меры должны основываться при наличии индивидуальных данных о зависимости «доза – эффект» – на форме индивидуальных кривых зависимости «доза – эффект» (как для желательных эффектов и нежелательных реакций), а при отсутствии индивидуальных данных о зависимости «доза – эффект» – на форме популяционной (групповой) средней кривой зависимости «доза – эффект» и времени, необходимом для обнаружения изменений таких эффектов. Следует отметить, что методология получения популяционной (групповой) средней зависимости «доза – эффект» в настоящее время разработана лучше методологии определения индивидуальной зависимости «доза – эффект»;

в) установление дозы или желательного эффекта (нежелательной реакции), по достижении которого дальнейший подбор дозы необходимо прекратить вследствие отсутствия пользы от повышения дозы или неприемлемого повышения частоты нежелательных реакций.

59. Исследования по установлению диапазона доз или зависимости «концентрация – эффект» целесообразно проводить на ранних этапах разработки лекарственного препарата, а также на поздних этапах разработки во избежание неудачных исследований III фазы разработки или получения базы данных, которая преимущественно состоит из данных о неэффективных или чрезмерно высоких дозах. В зависимости от этапов разработки лекарственного препарата конечные точки исследований могут различаться. Например, при изучении лекарственного препарата для лечения сердечной недостаточности сначала допускается использовать фармакодинамическую конечную точку (например, сердечный выброс, давление заклинивания), затем промежуточную конечную точку (например, переносимость физической нагрузки, симптоматику), а смертность или необратимая инвалидность могут служить окончательной оценкой (выживаемость, новый инфаркт миокарда). В этом случае зависимость «доза – эффект» для указанных конечных точек будет различной. Выбор конечных точек, который необходимо изучить в целях осуществления регистрации, зависит от конкретной ситуации.

60. Широко используемым, успешным и приемлемым дизайном (но не единственным, направленным на получение данных о популяционной (групповой) средней зависимости «доза – эффект») является параллельное рандомизированное исследование зависимости «доза – эффект» с 3 или более дозами, одна из которых может быть нулевой (плацебо). По результатам такого исследования, если дозы подобраны правильно, можно установить отношение между дозой лекарственного препарата (или его концентрацией) и клинически желательными эффектами или нежелательными реакциями.

61. Необходимо изучить несколько доз (не менее двух), не считая плацебо, однако следует проводить исследование по возможности большего числа доз. Сравнение одной дозы с плацебо позволяет протестировать нулевую гипотезу об отсутствии различий между лекарственным препаратом и плацебо, такое исследование не позволяет оценить зависимость «доза – эффект». Несмотря на полученную линейную зависимость по результатам изучения 2 доз (не считая плацебо), такие сведения в целом недостаточно информативны. В дизайнах исследований, как правило, необходимо указывать, что их целью является установление функции зависимости «доза – эффект», а не индивидуальные парные сравнения. Если определенная точка на кривой зависимости «доза – эффект» (например, характеризующая эффективность некоторой низкой дозы) вызывает сомнение, ее необходимо изучить отдельно.

62. Сведения о зависимости «доза – эффект» могут давать информацию о желательных эффектах и нежелательных реакциях, которая позволяет одобрить определенный диапазон доз, для которого польза превышает риск. Хорошо контролируемое исследование зависимости «доза – эффект» также способно стать первичным доказательством наличия у лекарственного препарата эффективности.

63. Уполномоченным органам (экспертным организациям) следует принимать к рассмотрению, а разработчикам использовать сведения о зависимости «доза – эффект», полученные в результате внедрения новых подходов и концепций обоснованного и хорошо документированного поискового анализа данных, находящихся в существующих или вновь создаваемых базах данных.

64. Уполномоченным органам (экспертным организациям) следует принимать к рассмотрению результаты, полученные путем применения таких статистических и фармакометрических методов, как:

байесовский и популяционный методы;

моделирование и фармакокинетическо-фармакодинамические подходы.

Однако такие подходы не должны нарушать требование о представлении данных о зависимости «доза – эффект» по результатам проспективного, рандомизированного клинического исследования с изучением нескольких доз.

65. По результатам апостериорного объяснительного анализа данных о зависимости «доза – эффект», проведенного на базах данных, составленных для достижения иных целей, могут быть сформулированы новые гипотезы для дальнейшего исследования зависимости «доза – эффект», но такой анализ только в редких случаях позволяет провести всестороннюю окончательную оценку зависимости «доза – эффект» для лекарственного препарата.

66. Множество аналитических методов, включая повышенную частоту использования ретроспективного популяционного анализа и новые дизайны (например, метод последовательных дизайнов), может способствовать установлению зависимости «доза – эффект». Например, дизайны с фиксированными дозами допускается подвергнуть повторному анализу, если все множество доз выразить в мг/кг или скорректировать по функции почек, массе тела без учета жира и т.д. Аналогично определение концентрации лекарственного препарата в рамках исследования «доза – эффект» может позволить описать зависимость «концентрация – эффект». Коррекция экспозиции лекарственного препарата может быть осуществлена по результатам надежных данных о приверженности пациента к применению лекарственного препарата. Во всех указанных случаях всегда необходимо учитывать искажающие эффекты, то есть наличие факторов, одновременно искажающих пересчитанную дозу и эффект концентрации в крови и эффект, или приверженность пациента к лекарственному препарату и эффект этого лекарственного препарата и т.д.

67. Данные о зависимости «доза – эффект» необходимо проанализировать на предмет различий в подгруппах, разбитых по таким демографическим характеристикам, как возраст, пол или раса. Для этого необходимо знать о наличии фармакокинетических различий между указанными группами (например, вследствие метаболических различий, различий в телосложении или конституции и т.д.).

68. Несмотря на необходимость наличия данных о зависимости «доза – эффект», регистрация лекарственного препарата осуществляется в первую очередь в зависимости от вида и степени подтвержденной эффективности лекарственного препарата. Недочеты в представленной базе данных о зависимости «доза – эффект» (при их наличии) могут быть устранены в рамках пострегистрационных исследований. Для оценки желаемых фармакологических (терапевтических) эффектов в особых популяциях пациентов, данных о долгосрочном применении, потенциальных лекарственных взаимодействий, взаимодействий «лекарство – заболевание» необходимо представить информативные данные о зависимости «доза – эффект». Предоставление данных о зависимости «доза – эффект» может быть отложено на пострегистрационный период при условии, что лекарственный препарат обладает чрезвычайно высокой эффективностью, необходимостью его срочного внедрения в клиническую практику или очень низкой частотой возникновения токсических эффектов.